

The role of technological advances in sodium prescription and adequacy assessment during hemodialysis

Citation for published version (APA):

Moret, K. E. (2011). *The role of technological advances in sodium prescription and adequacy assessment during hemodialysis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20110121km>

Document status and date:

Published: 01/01/2011

DOI:

[10.26481/dis.20110121km](https://doi.org/10.26481/dis.20110121km)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

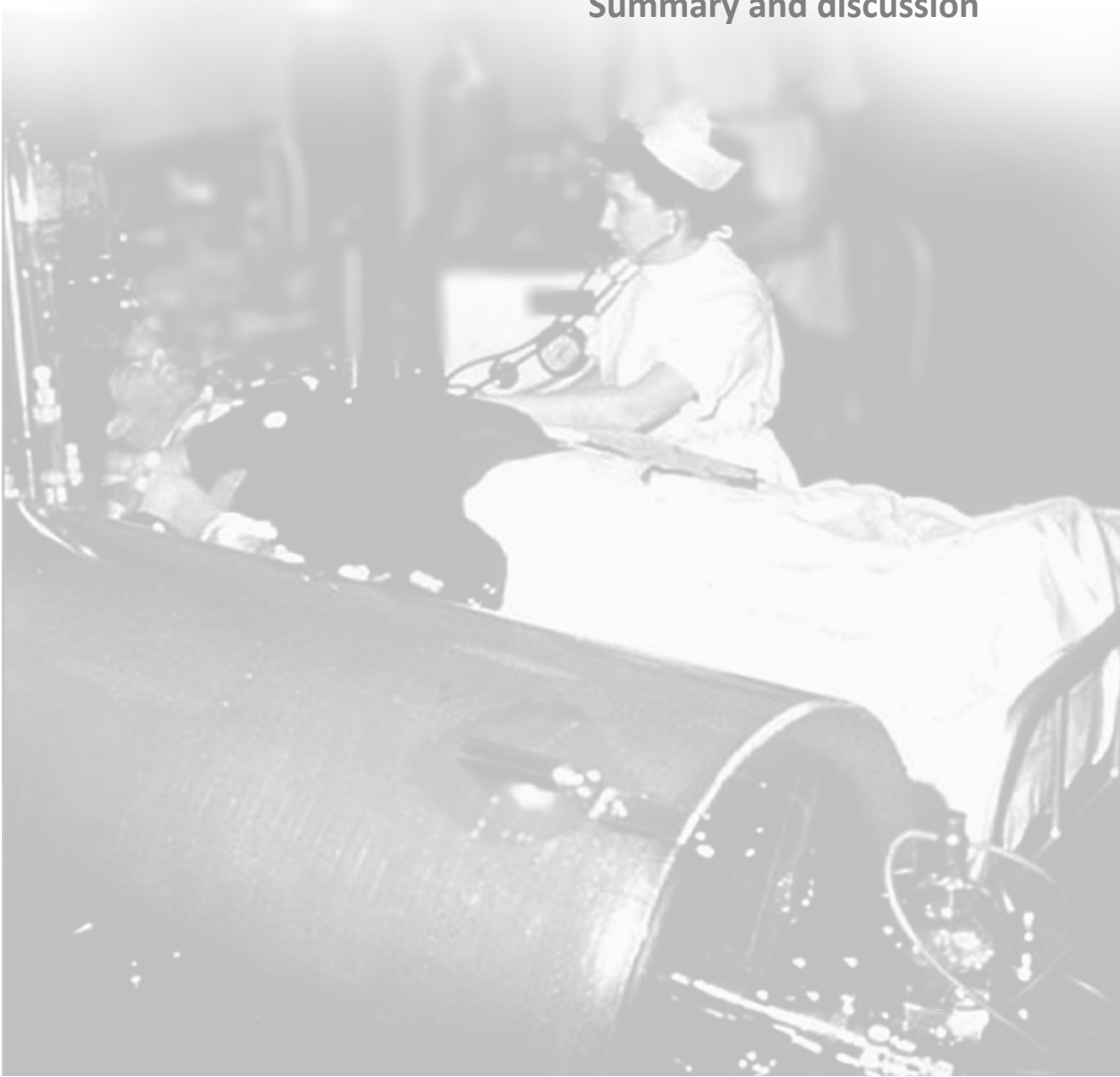
If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9

Summary and discussion



Summary and discussion

This thesis comprises two parts: the first part focuses on different aspects concerning the regulation of sodium balance during dialysis. These aspects were studied both during routinely described hemodialysis as well as during different modifications, such as feedback technologies and sodium profiles.

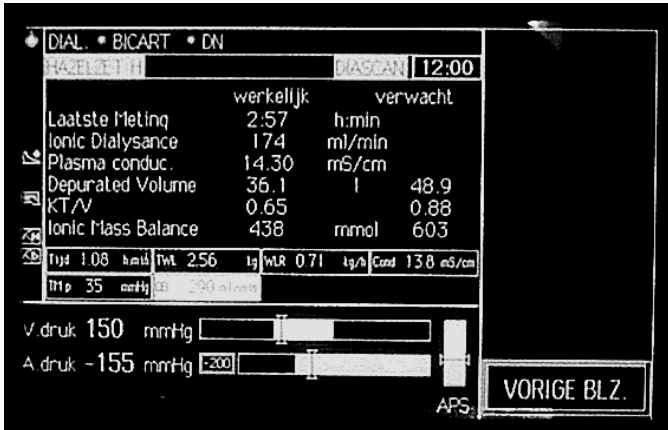
The second part focuses on the monitoring of dialysis efficacy. This was studied by conventional urea kinetic modeling and by the ionic dialysance method.

First Part

Validation of plasma conductivity and ionic mass balance measurements

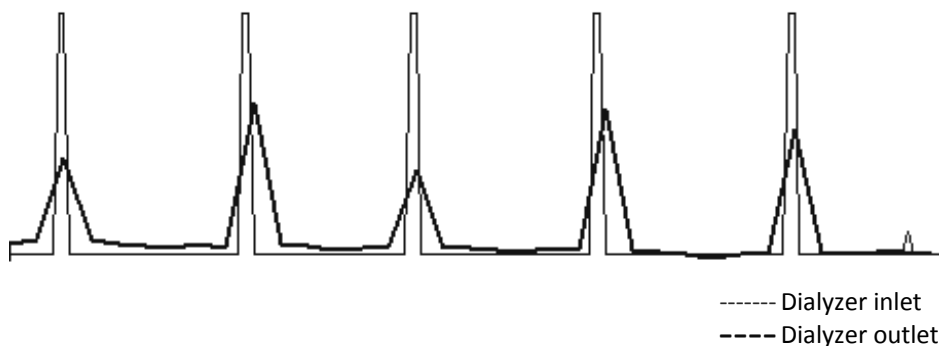
In this thesis, plasma conductivity and ionic mass balance were used as a surrogate of respectively plasma sodium and sodium balance during dialysis.

The main advantages of plasma conductivity and ionic mass balance is that both can be studied without the need for blood sampling and are, with dedicated technology (Diascan®; Hospal-Gambro), available during every dialysis treatment*:



* in this thesis, for sake of simplicity and in agreement with terminology in the literature, the term plasma conductivity is used, whereas the Diascan® device actually calculates conductivity in plasma water

As described in detail in Introduction of the thesis, conductivity of a solution is the ability to conduct an electrical current. Plasma conductivity is assessed by a simple mathematical formula which includes ionic dialysance and changes in outlet dialysate conductivity after a temporary increase in dialysate conductivity at the dialyzer inlet:



Earlier studies showed a near linear relation between plasma sodium and plasma conductivity. In these studies, plasma conductivity measured in mS/cm was found to be ± 2 mmol/l lower as compared to plasma sodium measurements, in accordance to the formula:

Plasma sodium = (Plasma conductivity $\times 10.4$) - 9.57¹. Based on results of different studies, plasma conductivity appears to be adequately validated as surrogate parameter of plasma sodium. Nevertheless it has to be considered that also other ions, although in a lesser degree, may influence plasma conductivity.

This affects also the relation between dialysate conductivity and dialysate sodium, as total conductivity can be influenced by other ions such as chloride and bicarbonate, which may change throughout the dialysis treatment. Although this was not described in full detail in **chapters 3 and 4**, with a dialysate conductivity prescription of 14.0 mS/cm, dialysate sodium measurements by flame photometry and indirect ionometry were comparable (140.4 ± 1.5 and 139.9 ± 0.7 mmol/l), but lower when assessed by direct ionometry (135.4 ± 1.1 mmol/l). As described in Introduction, this is likely due to formation of a complex with sodium and other ions in the dialysate, which is not measured by direct ionometry. Therefore, in agreement with la Milia³, the estimate of sodium removal in total dialysate collections is dependent on the methodology used, with indirect ionometry and flame photometry likely being the preferred approach.

As for the use of ionic mass balance (IMB) measurements as a surrogate for sodium balance, fewer validation data were available in the literature. Using a formula based on changes in plasma sodium during dialysis and ultrafiltration volume, Lambie observed a significant correlation between sodium balance assessed by this method and ionic mass balance measurements². In **chapter 4**, ionic mass balance was

validated against sodium balance by dialysate collections (in which sodium was measured by flame photometry) and compared with the counted ions by the dialysis machine (Diascan®). Also, in this study, a very strong relation was observed between sodium balance and ionic mass balance [$r^2=0.95$], although in individual patients, some discrepancies between both methods were observed. Whether these are due to the inherent variation in sodium measurements, or to changes in other ions in dialysate during the course of dialysis treatment cannot be deduced from this study. In **chapter 5**, ionic mass balance measurements by Diascan® were shown to correlate highly significantly with conductivity measurements in dialysate collections.

Summarizing, with the limitations discussed above kept in mind, ionic mass balance measurements as a surrogate for sodium balance, plasma conductivity as a surrogate for plasma sodium and dialysate conductivity as a surrogate for dialysate sodium, were used in the remainder of the thesis.

Relation between plasma conductivity and ionic mass balance

Sodium balance during dialysis is mainly based on convection. However, also diffusion, due to a difference in plasma and dialysate sodium may play an important role. This was clearly shown in **chapter 3 and 4**, in which a very strong relation between pre-dialytic plasma conductivity and diffusive ionic mass balance was observed. Both in a controlled study during isovolemic dialysis, and in a facility database in which treatments of all patients over a period of 6 months were analyzed.

In the study with isovolemic dialysis reported in **chapter 3**, which included 13 patients, ionic mass transfer from dialysate to patient was observed when plasma conductivity was 0.2-0.3 mS/cm lower than dialysate conductivity, or when plasma sodium was 2 mmol lower than dialysate sodium. In basic agreement, in the database study reported in **chapter 4**, diffusive ionic influx appeared to occur when pre-dialytic PC was below 14.25 mS/cm (roughly corresponding to a plasma sodium concentration of 139 mmol/l) when a dialysate sodium of 140 mmol/l was prescribed. The explanation for the discrepancies between both studies is not entirely clear. However, due to the effects of ultrafiltration, protein coating of the dialyzer membrane might influence the Donnan effect, and therefore diffusive ionic mass balance. In addition, also pH changes during dialysis may interfere with the Donnan effect^{4,5}.

In the study reported in **chapter 4**, diffusive mass balance accounted for 18.3±16.7% of total mass balance. However, the large range [0.4 - 75.3%] shows that in individual patients, diffusive mass balance may contribute significantly to total IMB.

Several other studies also assessed the effects of dialysate sodium on sodium balance during dialysis. In the study of Song, diffusive sodium influx appeared to occur at dialysate sodium levels from 137.8 mmol/l⁶, whereas Flanigan observed an inter-dialytic increase in plasma sodium in a significant subset of patients when treated

with a dialysate sodium concentration of 140 mmol/l⁷. Whether the (minor) differences between studies can be attributed to differences in dialyzer membrane characteristics (e.g. according to protein adsorption) or ultrafiltration rate is not definitely established.

Summarizing, the exact pre-dialytic plasma sodium concentration at which an inward direct diffusive transport occurs, cannot be definitely identified from the thesis, and is also likely dependent on dialysis-related factors such as ultrafiltration. According to the results reported in **chapter 4**, zero diffusive mass balance would be expected when dialysate sodium concentration approximates plasma sodium concentration.

An important extrapolation from **chapter 3 and 4**, and from studies of others, is that with frequently applied sodium concentrations of the dialysate (140 mmol/l), in patients with low pre-dialytic plasma sodium levels, diffusive influx of sodium from the dialysate to the patient may occur. Indeed, although ionic mass removal from patient to dialysate was observed in nearly all treatments, in nearly 33% of patients studied in **chapter 4**, diffusive ionic mass transfer from dialysate to patient and a rise in plasma conductivity was observed. From data in the literature, in general, a dialysate sodium concentration of around 137-138 mmol/l would appear to provide a reasonable balance between the prevention of inward diffusive sodium mass transfer and untoward effects of too low dialysate sodium levels on blood volume preservation^{8,9}. For instance, lowering of dialysate sodium from 141 to 138 mmol/l at a facility level resulted in a small improvement in BP control without an increase in hypotensive episodes⁸. In an audit of 2187 patients, the prescription of a dialysate sodium concentration of 140 mmol/l or higher was associated with higher inter-dialytic weight gains, pulse pressure, and even with a higher percentage of intra-dialytic hypotension as compared to patients whom were prescribed a dialysate sodium concentration of 136 or 137 mmol/l⁹.

Whether particularly patients with low pre-dialytic sodium levels and patients with difficult to-treat hypertension would benefit from further lowering of dialysate sodium (e.g. to 136 mmol/l) is an interesting subject for future studies. In a recent trial, based on tolerability of the participating patients, a reduction of dialysate conductivity of up to 13.0 mS/cm was achieved in some patients, with beneficial effects on hypertension control or inter-dialytic weight gain. Notably, patients with frequent intra-dialytic hypotensive episodes were not included in the trial².

Effects of modification of dialysis treatment on sodium balance and plasma conductivity

Higher dialysate sodium concentrations and/or sodium profiles are frequently used as a method to prevent intra-dialytic hypotension¹⁰. The rationale behind the use of sodium profiles and increased dialysate sodium concentrations is the improvement of

refill of blood volume from the interstitial tissues during ultrafiltration. However, the effect on sodium balance has not been widely studied.

Based on the results of **chapter 3**, ionic mass balance is well able to distinguish between treatments which differ in dialysate sodium prescription. Ionic mass removal was significantly lower in patients treated with a supraphysiologic dialysate sodium concentration of 144 mmol/l [80 mmol] as compared with a dialysate sodium concentration of 140 mmol/l. In the study described in **chapter 5**, in which different maneuvers used to prevent intra-dialytic hypotension were compared (including sodium profiling), each during 11 consecutive treatments, difference in ionic mass balance was observed during the first treatment only, whereas pre-dialytic plasma conductivity increased during the period in which the sodium profile was prescribed. Thus, the absence of a lasting effect on ionic mass balance during sodium profiling is likely due to the strong relation between ionic mass balance and pre-dialytic plasma conductivity. During treatment with the sodium profile, due to the increase in pre-dialytic plasma conductivity, the ratio between the dialysate conductivity and pre-dialytic plasma conductivity remained unchanged. These results are in agreement with those of Lambie et al, in which a gradual reduction in dialysate conductivity resulted in a change in ionic mass balance mainly during the first session with the new dialysis prescription².

The increase in plasma conductivity is in some conflict with the paradigm of a pre-set individual plasma sodium setpoint^{4,7,11,12}. According to this paradigm, sodium loading will lead to an increase in thirst and water intake, counteracting the effect of sodium loading on plasma sodium levels. In agreement with data from Thein⁸ but in disagreement with data from others^{2,6,12}, changes in dialysate sodium prescription resulted in changes in plasma conductivity (and thus plasma sodium levels) but not in changes in inter-dialytic weight gain. Whether the lack of a change in inter-dialytic weight gain during the sodium profile in our study occurred at the expense at increased thirst cannot be deduced from the data.

Given the data in the literature, which show that sodium profiles may be associated with increased inter-dialytic weight, hypertension, as well as the effects on plasma conductivity observed in **chapter 5** do not support the use of sodium profiles with supraphysiologic sodium concentrations as a preventive measure for intra-dialytic hypotension. Interestingly, although the number of included patients was small, in **chapter 5**, blood volume controlled feedback appeared to be an effective maneuver in the prevention of intra-dialytic hypotension without untoward effects on sodium balance. Blood volume controlled feedback is a concept at which ultrafiltration rate is adapted based on changes in relative blood volume in order to prevent dialysis hypotension. The efficacy of blood volume controlled feedback is in agreement with earlier studies from the literature, also from our own unit^{13,14}.

Also no difference on sodium balance was observed during plasma conductivity controlled feedback compared to standard dialysis. Plasma conductivity controlled feedback is a technology at which dialysate conductivity is adapted based on online measured plasma conductivity to reach a pre-set end-dialysis plasma conductivity goal. In this study, in agreement with the available literature at that time, we aimed for a post-dialytic plasma sodium concentration^{15,16,17} of 14.0 mS/cm was chosen as target (likely corresponding to a plasma sodium concentration of ± 138 mmol/l). However, in some patients with low-predialytic plasma sodium concentrations diffusive sodium influx might have occurred. Thus, especially in those patients with lower plasma sodium levels, individualization of dialysate sodium would appear an attractive option.

Individualization of dialysate sodium

Data on individualization of dialysate sodium in the literature are scarce. In the study described in **chapter 3**, individualization of dialysate sodium resulted in an increase in sodium removal in those patients with low pre-dialytic PC level, but actually in a reduction in ionic mass removal in those patients with higher pre-dialytic PC. Therefore, at least from theoretical premises, especially those patients with low pre-dialytic plasma sodium levels patients might benefit from individualized sodium prescription. Data in the literature regarding individualized dialysate sodium concentrations are scarce. In the study of de Paula¹⁸, individualization of dialysate sodium by manually setting dialysate sodium to equal patient pre-dialysis plasma water sodium concentration, with a correction factor for the Donnan effect, resulted in an improvement in hypertension control and a decrease in inter-dialytic weight gain. At the same time the incidence of intra-dialytic hypotension reduced according to treatments with a fixed dialysate sodium concentration of 138 mmol/l. In this study, especially those patients with difficult-to-treat hypertension benefited from the lowering of dialysate sodium. Pre-dialytic plasma sodium concentrations before the intervention were already quite low (134.0 ± 1.4 mmol/l), which was due to the fact that patients who had equal or higher plasma sodium concentrations were excluded from the study. A similar approach was followed by Sayarlioglu¹⁹, in which pre-dialytic blood pressure and inter-dialytic weight gain decreased if dialysate sodium was individualized in patients with pre-dialytic plasma sodium concentrations below the standard dialysis sodium concentration. Notably, in all these studies, only stable dialysis patients without frequent intra-dialytic hypotensive episodes were included. Thus, although more research is needed, individualization of dialysate sodium to pre-dialytic plasma sodium concentration appears a promising tool, especially in those patients with low pre-dialytic plasma sodium levels, high inter-dialytic weight gains, and suboptimal hypertension control. However, for individualization of plasma sodium, also more information on variations in pre-dialytic plasma sodium (or plasma

conductivity) would be interesting, given the controversial data in the literature on the presence of a fixed osmolar setpoint in dialysis patients.

Variations in pre-dialytic PC

In order to explore the concept of individual variations in pre-dialytic plasma conductivity, in **chapter 4** a retrospective analysis of all treatments in the facility (4070 measurements in 73 patients) was performed during a period of 6 months, using plasma conductivity as a surrogate for plasma sodium. In this study, the mean coefficient of variation for pre-dialytic PC was 1.3%. Still, the mean intra-individual difference between the lowest and highest pre-dialytic PC measurements during the 6 months follow-up period was ± 0.9 mS/cm [\sim plasma sodium 9 mmol/l]. Interestingly, both inter- as well as intra-variations in pre-dialytic plasma conductivity were related to variations in pre-dialytic blood pressure, which might be a circumstantial argument for volume-independent effects of sodium on blood pressure. Clearly, more research is needed in this area.

Despite the fact that mean intra-patient variations as a whole were relatively minor, the results of the studies in **chapter 4** and **chapter 5** cast some doubt on the existence of a fixed osmolar setpoint in all patients. For individualization of treatment, frequent assessment of plasma sodium or plasma conductivity would appear a reasonable strategy. The on-line availability of plasma conductivity would appear to be a very practical tool to achieve individualization of dialysate sodium prescription without the need for blood sampling. This should be the focus of future studies.

Second Part

Assessment of dialysis adequacy by urea kinetic modeling: is there a preferred method?

Kt/V_{urea} is widely used to assess dialysis adequacy. The output of this formula results in a number, which determines how many times V (estimated urea distribution volume per individual dialysis patient) has to be purified of urea (and other small solutes) during the time of dialysis. In the assessment of dialysis adequacy, there is a discrepancy between the most influential guidelines on this topic, i.e. the European Best Practice Guidelines (EBPG) and Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI), regarding the assessment of Kt/V . Whereas K-DOQI recommends the use of $spKt/V$ measurements, EBPG endorses the use of eKt/V , which corrects for urea rebound due to urea compartmentalization after dialysis^{20,21}. Notably, eKt/V is a mathematical correction of $spKt/V$ for which no additional blood sampling is needed. Both guidelines advice to use the urea reduction rate (URR) only as an additional tool in the assessment of dialysis adequacy.

It is not well known to which extent patients would be classified as receiving either an adequate or inadequate treatment when treatment is prescribed according to these different adequacy parameters. It is also not known whether the achievement of treatment targets between the different adequacy parameter has different prognostic power. In **chapter 7**, these questions were addressed in 830 patients of the NECOSAD database. eKt/V above 1.2, a spKt/V above 1.4 and URR above 70% were used as targets for dialysis adequacy, and respectively 1.0, 1.2 and 65% as minimum levels.

Only 5% of patients with spKt/V above 1.4 had an eKt/V below 1.2. In these “misclassified” patients, the mean eKt/V was 1.19, so very close to the treatment target. The percentage “misclassified” patients was somewhat higher when a URR >70% was used as parameter for treatment targets. More or less the same percentage “misclassified” patients was observed when the minimum levels for dialysis adequacy were compared. In survival analysis, an eKt/V , spKt/V and URR below the minimum levels were all associated with a higher risk of mortality, which provides support for the clinical usefulness of these adequacy parameters in dialysis monitoring.

Concluding, from the results in **chapter 7**, the use of either spKt/V or eKt/V is not likely to have a major effect on the prescription of dialysis therapy, under the condition that appropriate cut-off levels are used. The risk of “misclassification” appears to be somewhat enhanced with the use of urea reduction rate as a parameter for dialysis adequacy. Whether this carries the risk of inferior patient outcomes cannot be deduced from this thesis.

Assessment of dialysis adequacy by ionic dialysance

For Kt/V measurements by urea kinetic modeling, blood sampling is needed. As described in the introduction of the thesis, Kt/V assessment by ionic dialysance is a non-invasive method which allows to assess dialysis adequacy on a treatment-to-treatment basis without the need for blood sampling. This is of special importance given the variety in intra-patient Kt/V between treatments observed in **chapter 8** and confirming the results of others²². Although dialysance (the diffusive transfer of a solute through the membrane) and clearance (the depuration of a solution from a given substance) are strictu sensu different concepts, ionic dialysance can be used to assess urea clearance during hemodialysis²³.

In short, ionic dialysance is expected to be comparable to urea clearance based on the similar characteristics of transfer through the dialyser and the osmotic distribution volumes in the blood. As can be seen in the figure below, ionic dialysance (by Diascan®) is measured by assessing changes in dialysate conductivity at the dialyser outlet after a change in inlet dialysate conductivity. The change in outlet conductivity can be used to calculate ionic dialysance, assuming that plasma conductivity does not change during the measurement²⁴. A very strong relation between ionic dialysance

and urea clearance has been observed. However, there appears to be a small underestimation of urea clearance by ionic dialysance, which may affect the relation between Kt/V by urea kinetic modeling and ionic dialysance, as will be discussed below^{24,25}.

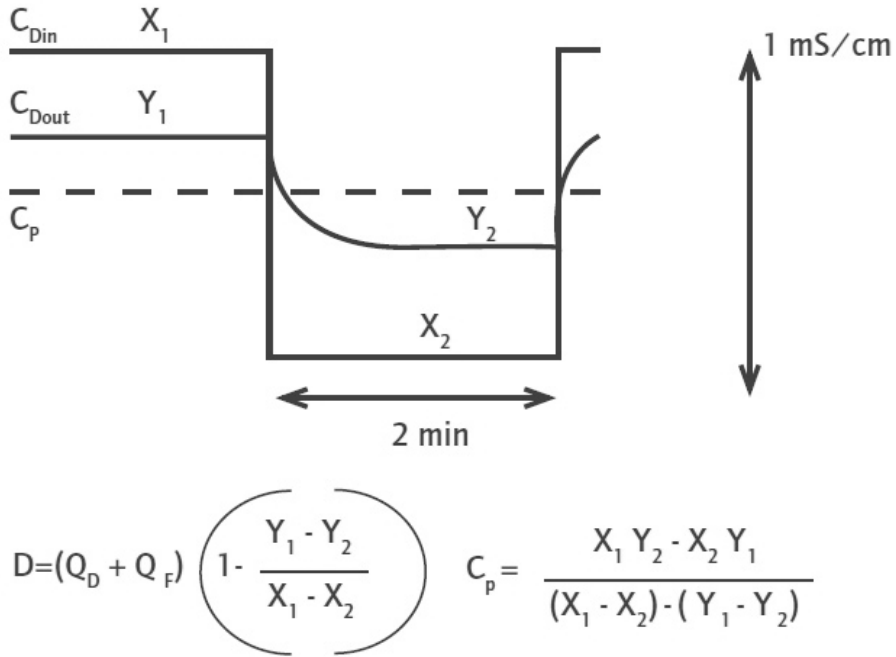


Figure 9.1 Scheme of the record of the inlet and outlet dialysate conductivity during a measurement of ionic dialysance where X_1 and X_2 are the two given values of inlet dialysate conductivity, Y_1 and Y_2 the two measured values of outlet dialysate conductivity and C_p the representation of the patient's plasma conductivity. Q_D is dialysateflow, Q_F ultrafiltration rate

Agreement between ionic dialysance and urea kinetic modeling in the assessment of Kt/V

Although Kt/V by ionic dialysance is a single pool method, both in the study described in **chapter 8** and in various studies in the literature, Kt/V by ionic dialysance, when assessed by the Diascan® method, appears to be generally lower as compared to $spKt/V$ by urea kinetic modelling²⁴.

Besides this (small) underestimation of urea clearance by ionic dialysance, this is amongst others due to the method used to estimate urea distribution volume (V), as will be discussed in the following paragraph. The result has to be added in the

calculation of Kt/V by ionic dialysance, in order that V gets a substantial influence on the final result. As the Watson formula, which is the most frequently used anthropometric formula, tends to overestimate urea distribution volume, this would result in a too low estimate of Kt/V . However, Kt/V measured by Diascan® (a single pool method) showed better agreement with eKt/V as compared to $spKt/V$, even when this was calculated by V by urea kinetic modeling (**chapter 8**). The good agreement between eKt/V and Kt/V by Diascan® is in agreement with the study of McIntyre et al.²⁶.

Another factor which may be responsible for the lower estimate of Kt/V by ionic dialysance as compared to urea kinetic modeling could be the effect of cardiopulmonary recirculation. Cardiopulmonary recirculation refers to the fact that part of the blood volume, which flows back from the arteriovenous fistula or graft to the heart is directly returned to the arterial part of the access without passing tissues. This phenomenon is inherently present during dialysis with an arteriovenous access but absent during dialysis with a central venous catheter.

Additionally, the underestimate of Kt/V by ionic dialysance could be explained by the effect of the conductivity pulses on plasma conductivity. For calculation of ionic dialysance, it is assumed that plasma conductivity remains unaffected by the conductivity pulse itself. The stability of the plasma conductivity levels during ionic dialysance measurements has been questioned by Gotch, who hypothesized that the conductivity pulses may result in sodium loading and thus in an increase in plasma conductivity²⁸. In **chapter 6**, the effect of conductivity pulses on ionic mass balance in patients treated with isovolemic dialysis was assessed. No difference in IMB was observed between treatments with and without Diascan® measurements. This is certainly no definite proof for the absence of a temporary effect of conductivity pulses on plasma conductivity. However, the findings of Mercadal discussed above argue for a more important role of cardiopulmonary recirculation in the disagreement between urea clearance and ionic dialysance²⁷.

Interestingly, there appears to be a difference between the two most commonly used methods, i.e. the OCM monitor by Fresenius and Diascan by Gambro in the Kt/V ²⁹. Both methods have slightly different ways to deliver conductivity pulses. The Diascan method delivers a conductivity step of 1 mS/cm during a short time period, with a correction needed for the fact that outlet dialysate conductivity is not completely stabilized during this short time period, whereas the OCM monitor uses a triphasic approach with longer equilibration time²⁴. Whether these methodological differences explain the difference between both methods deserves further investigation.

Urea distribution volume

Differences between ionic dialysance and formal urea kinetic modeling are also dependent on the method used for the determination of urea distribution volume in the denominator. Next to the effects of cardiopulmonary recirculation on the assessment of ionic dialysance discussed above, another reason for the underestimation of spKt/V by ionic dialysance is the fact that the most commonly used *anthropometric formulas* (e.g. Watson) overestimate urea distribution volume (V) as compared to urea kinetic modeling.

The lower urea distribution volume by urea kinetic modeling as compared to anthropometric formula can be explained either by the fact that anthropometric formula do not adequately reflect total body water in dialysis patients, e.g. by the reduction in skeletal muscle mass and a relative increase in visceral fat distribution in dialysis patients³⁰. On the other hand, also a functional redistribution of the urea pool to central compartments, due to a reduction in perfusion of the peripheral compartments during dialysis might contribute to the overestimation of the effective urea distribution volume as compared to anthropometric formula.

As shown in **chapter 8**, and in agreement with data from di Filippo³¹, the use of *kinetic modeling* to calculate urea distribution volume resulted in an improved relation between Kt/V assessed by ionic dialysance and by blood sampling methods. However, the calculation of urea distribution volume by kinetic models is relatively complex for busy clinical practice, even with the use of internet-based calculations, and there is need for blood sampling. This complexity especially appears to hold true if urea distribution volume is calculated by the *ionic dialysance formula*. Moreover, this formula did not appear to be reliable in patients with significant residual renal function, whereas urea distribution volume estimates by *kinetic modeling* and by *ionic dialysance formula* can also be unreliable in case of access recirculation

Therefore, the question remains whether other methods which are easy to apply in the clinic, could not aid in the estimate of the correct urea distribution volume. Bioimpedance, by which total body water is assessed by the impedance of the body to an alternating current, is easy to apply and non-invasive. In a recent study, Lindley et al. found, in agreement to the data in **chapter 8**, an underestimation of dialysis dose if *anthropometric formula* were used, whereas the use of bioimpedance resulted in comparable Kt/V results as compared to calculation of urea distribution volume by *kinetic modeling*³². Also, in a preliminary study performed in our unit, V by the new bioimpedance method BCM® (Fresenius) was significantly lower as compared to Watson V (32.4 liters \pm 7.2 vs. 34.9 liters \pm 6.1). The effect of the use of this new methodology on Kt/V agreements between ionic dialysance and urea kinetic modeling is a focus for further studies.

Concluding, ionic dialysance has greatly facilitated the assessment of Kt/V , and appears to be relatively widely used in European centers according to a recent

survey³³. However, still discrepancies between ionic dialysance and formal urea kinetic modeling are observed, which depend among others on the method used to assess ionic dialysance, on the methods of blood sampling, and on the methods used for determination of the urea distribution volume. In general, underestimation of spKt/V by Diascan® would have less serious consequences as compared to overestimation.

Due to the still existing controversies with regard to ionic dialysance, it appears prudent to assess Kt/V by formal urea kinetic modeling once monthly in accordance with current guidelines. And moreover to use ionic dialysance as a tool to detect disturbances in delivery of dialysis dose, e.g. by access circulation or frequent treatment interruption, which would remain undetected if only assessed by once-monthly adequacy monitoring.

References

1. Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C, Corti M, Andrucci S, Pontoriero G. Monitoring sodium removal and delivered dialysis by conductivity. *Int J Artif Organs*. 1995;18:716-21
2. Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. Online conductivity monitoring: validation and usefulness in a clinical trial of reduced dialysate conductivity. *ASAIO J* 2005;51:70-6
3. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, Andrucci S, Del Vecchio L, Scaravilli P, Virga G, Locatelli F. Sodium removal and sodium concentration during peritoneal dialysis: effects of three methods of sodium measurement. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1849-55
4. Flanigan MJ. Sodium flux and dialysate sodium in hemodialysis. *Semin Dialysis* 1998; 11:298-304
5. Vaussenat F, Bosc JY, LeBlanc M, Canaud B. Data acquisition system for dialysis machines. A model for membrane hydraulic permeability. *ASAIO J*. 1997 Nov-Dec;43(6):910-5
6. Song JH, Lee SW, Suh CK, Kim MJ. Time-averaged concentration of dialysate sodium relates with sodium load and interdialytic weight gain during sodium-profiling hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:291-301.
7. Flanigan MJ. Role of sodium in hemodialysis. *Kidney Int* 2000; 76(Suppl):S72-S78
8. Thein H, Haloob I, Marshall MR. Associations of a facility level decrease in dialysate sodium concentration with blood pressure and interdialytic weight gain. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2630-2639
9. Davenport A, Cox C, Thuraingham R; PanThames Renal Audit Group. The importance of dialysate sodium concentration in determining interdialytic weight gains in chronic hemodialysis patients: the Pan Thames Renal Audit. *Int J Artif Organs*. 2008;31:411-7
10. Song JH, Park GH, Lee SY, Lee SW, Lee SW, Kim MJ. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:237-246
11. Santos SF, Peixoto AJ. Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:522-30
12. Keen ML, Gotch FA. The association of the sodium "setpoint" to interdialytic weight gain and blood pressure in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs*. 2007;30:971-9.
13. Wolkotte C, Hassell DR, Moret K, Gerlag PG, van den Wall Bake AW, van der Sande FM, Kooman JP. Blood volume control by biofeedback and dialysis-induced symptomatology. A short-term clinical study. *Nephron*. 2002;92:605-9.
14. Santoro A, Mancini E, Paolini F, Cavicchioli G, Bosetto A, Zucchelli P. Blood volume regulation during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:739-748.
15. Hernández-Jaras J, García-Pérez H, Torregrosa E, Calvo C, Cerrillo V. Usefulness of the Biofeedback Diacontrol module in the automatic programming of plasmatic conductivity and ionic mass transfer. *Nefrologia*. 2003;23:62-70
16. Petitclerc T, Hamani, Jacobs C. Optimization of sodium balance during hemodialysis by routine implementation of kinetic modeling. *Blood Purif* 1992; 309-
17. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, eds. Replacement of renal function by dialysis. Winchester JF. 4th edition, 1996
18. de Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV, Dorigo D, Patricio PJ, Santos SF. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:1232-1238
19. Sayarlioglu H, Erkoç R, Tuncer M, Soyoral Y, Esen R, Gumrukcuoglu HA, Dogan E, Sayarlioglu M: Effects of low sodium dialysate in chronic hemodialysis patients: an echocardiographic study. *Ren Fail* 29: 143-146, 2007
20. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B, Fouque D, Haage P, Konner K, Kooman J, Pizzarelli F, Tordoir J, Vennegoor M, Wanner C, ter Wee P, Vanholder R. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 2:ii5-21
21. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:S7-S64.
22. Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. Analysis of factors associated with variability in haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:406-12

23. Petittclerc T. Do dialysate conductivity measurements provide conductivity clearance or ionic dialysance? *Kidney Int* 2006;70:1682-1686.
24. Mercadal L, Ridel C, Petittclerc T. Ionic dialysance: principle and review of its clinical relevance for quantification of hemodialysis efficiency. *Hemodial Int* (2005) 9:111-9
25. Di Filippo S, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero G, Dell'Oro C, La Milia V, Bacchini G, Crepaldi M, Bigi MC, Locatelli F. How to determine ionic dialysance for the online assessment of delivered dialysis dose. *Kidney Int.* 2001;59:774-82.
26. McIntyre CW, Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ. Assessment of haemodialysis adequacy by ionic dialysance: intra-patient variability of delivered treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:559-63
27. Mercadal L, Du Montcel ST, Jaudon MC, Hamani A, Izzedine H, Deray G, Béné B, Petittclerc T. Ionic dialysance vs. urea clearance in the absence of cardiopulmonary recirculation. *Nephrol Dialysis Transplant* 2002; 17:106-11
28. Gotch FA, Panlilio FM, Buyaki RA, Wang EX, Folden TI, Levin NW. Mechanisms determining the ratio of conductivity clearance to urea clearance. *Kidney Int Suppl.* 2004:S3-S24
29. Maduell F, Vera M, Arias M, Serra N, Blasco M, Bergadà E, Fontserè N, Cases A, Campistol JM. Influence of the ionic dialysance monitor on Kt measurement in hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:85-92
30. Woodrow G, Oldroyd B, Turney JH, Tompkins L, Brownjohn AM, Smith MA. Whole body and regional body composition in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1613-8
31. Di Filippo S, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero G, Dell'Oro C, La Milia V, Tentori F, Crepaldi M, Bigi MC, Locatelli F. Ionic dialysance allows an adequate estimate of urea distribution volume in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66:786-91
32. Lindley EJ, Chamney PW, Wuepper A, Ingles H, Tattersall JE, Will EJ. A comparison of methods for determining urea distribution volume for routine use in on-line monitoring of haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:211-6
33. Couchoud C, Jager KJ, Tomson C, Cabanne JF, Collart F, Finne P, de Francisco A, Frimat L, Garneata L, Leivestad T, Lemaitre V, Limido A, Ots M, Resic H, Stojceva-Taneva O, Kooman J; QUEST working group on dialysis adequacy. Assessment of urea removal in haemodialysis and the impact of the European Best Practice Guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1267-74

Samenvatting en conclusies



Samenvatting

Dit proefschrift bestaat uit twee delen: het eerste deel richt zich op verschillende aspecten met betrekking tot natriumbalans tijdens de hemodialyse behandeling. Deze werd onderzocht tijdens reguliere hemodialysebehandelingen, maar ook tijdens alternatieve hemodialysebehandelingen, zoals hemodialyse met behulp van bio-feedback of natriumprofielen.

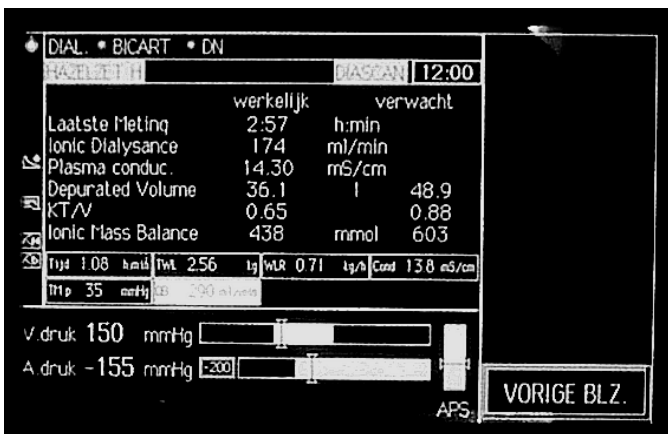
Het tweede deel richt zich op het monitoren van de effectiviteit van de dialyse behandeling. Dit werd onderzocht door middel van conventionele ureumkinetiek en door middel van ionische dialysance.

Deel 1

Validatie van plasma/dialysaat geleidbaarheid en ionische massa balans metingen

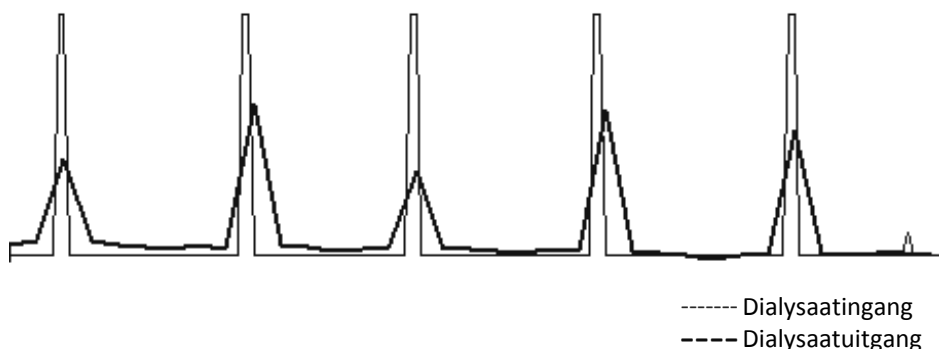
In dit proefschrift, worden de benamingen plasma natrium/plasma geleidbaarheid, dialysaat natrium/dialysaat geleidbaarheid en natriumbalans/ionische massa balans naast elkaar gebruikt met een overeenkomende betekenis.

Het belangrijkste voordeel van plasma geleidbaarheid en ionische massabalans is dat ze allebei non-invasief gemeten kunnen worden (zonder bloedafname) en zijn, met behulp van deze technologie (Diascan®; Hospal-Gambro) elke dialysebehandeling beschikbaar*:



*in dit proefschrift is voor het gemak (maar wel in overeenstemming met de literatuur) de term plasma geleidbaarheid gebruikt, terwijl Diascan® eigenlijk de geleidbaarheid in plasma water berekent

Zoals in de Introductie uitgebreid beschreven is, is de geleidbaarheid van een oplossing gelijk aan het vermogen om elektrische stroom te geleiden. Plasma geleidbaarheid wordt beoordeeld aan de hand van een eenvoudige wiskundige formule, welke rekening houdt met ionische klaring en veranderingen in de geleidbaarheid van de dialysaatuitgang na een tijdelijke verhoging van de geleidbaarheid aan de dialysaatingang tijdens de dialysebehandeling:



Eerdere onderzoeken hebben al een bijna lineaire relatie aangetoond tussen plasma natrium en plasma geleidbaarheid op basis van onderstaande formule:

Plasma natrium = (Plasma geleidbaarheid x 10.4) – 9.57¹. Gebaseerd op resultaten van verschillende studies mag aangenomen worden dat plasma geleidbaarheid voldoende is gevalideerd om deze als surrogaat voor plasma natrium te mogen gebruiken. Echter dient wel in aanmerking genomen te worden dat andere ionen ook, in geringere mate, de plasma geleidbaarheid kunnen beïnvloeden.

Ditzelfde geldt voor de relatie tussen dialysaat geleidbaarheid en dialysaat natrium, omdat de totale geleidbaarheid ook beïnvloed wordt door andere ionen zoals chloride en bicarbonaat, die kunnen veranderen door de dialysebehandeling. In **hoofdstuk 3 en 4** wordt wel ingegaan op de verschillende methoden van natriumbepalingen, maar worden deze niet gedetailleerd beschreven. Bij een ingestelde dialysaat geleidbaarheid van 14.0 mS/cm, waren dialysaat natrium bepalingen door middel van vlamfotometrie en indirecte ionometrie vergelijkbaar (140.4±1.5 en 139.9±0.7 mmol/l), maar weken af indien ze bepaald werden met behulp van directe ionometrie (135.4±1.1 mmol/l). Zoals in de Introductie al beschreven, komt dit waarschijnlijk door complexvorming van natrium met andere ionen in het dialysaat, wat niet gemeten wordt door directe ionometrie. Daarom, zoals la Milla ook al concludeerde³, is de bepaling van natrium uit verzameld dialysaat afhankelijk van de gebruikte methode en verdienen bepalingen door middel van indirecte ionometrie en vlamfotometrie de voorkeur.

Voor de ionische massa balans (IMB) als surrogaat voor natriumbalans tijdens de dialysebehandeling zijn er minder gegevens beschikbaar in de literatuur. Lambie zag een significante relatie tussen deze twee methoden door gebruik te maken van een formule die gebaseerd is op veranderingen in plasma natrium tijdens de dialysebehandeling en ultrafiltratievolume². In **hoofdstuk 4** werd de ionische massa balans gevalideerd ten opzichte van de natriumbalans door dialysaat te verzamelen tijdens de dialysebehandeling, waaruit natrium werd bepaald door middel van vlamfotometrie, en te vergelijken met de getelde ionen door de dialysemachine (Diascan®). Ook in dit onderzoek werd een sterke relatie gevonden tussen natrium balans en ionische massa balans [$r^2=0.95$], hoewel er binnen de individuele patiënt-metingen wel discrepanties gezien werden tussen de beide methoden. Of deze verschillen met name verklaard worden door de inherente variatie van de natriumbepalingen, of mede door veranderingen in andere ionen in het dialysaat kan niet worden afgeleid worden uit dit onderzoek. In **hoofdstuk 5**, bleken ionische massa balans-metingen door Diascan® significant te correleren met handmatige geleidbaarheids-metingen van het dialysaat.

Samenvattend, met de bovenstaande beperkingen in het achterhoofd houdend, zijn in dit proefschrift

ionische massa balans als surrogaat voor natrium balans,
 plasma geleidbaarheid als surrogaat voor plasma natrium en
 dialysaat geleidbaarheid als surrogaat voor dialysaat natrium gebruikt.

Relatie tussen plasma geleidbaarheid en ionische massa balans

Verwijdering van natrium tijdens dialyse wordt vooral veroorzaakt door convectie. Daarentegen zou ook diffusie, veroorzaakt door verschil in plasma en dialysaat natriumconcentratie, een belangrijke rol kunnen spelen. Dit werd beschreven in **hoofdstuk 3 en 4**, waarin een zeer sterke relatie tussen predialyse plasma geleidbaarheid en diffusieve ionische massa balans werd gezien. Dit werd aangetoond door middel van gerandomiseerd onderzoek tijdens isovolemische dialyse en door middel van retrospectief onderzoek, waar vanuit de database van een dialysecentrum gegevens van alle patiënten gedurende een half jaar werden geanalyseerd.

In het onderzoek met de isovolemische dialyse van **hoofdstuk 3**, waarin 13 patiënten geïncludeerd werden, werd ionisch massa transport van dialysaat naar patiënt gezien vanaf het moment dat de plasma geleidbaarheid 0.2-0.3 mS/cm lager was dan de dialysaat geleidbaarheid, of vanaf het moment dat het plasma natrium 4-5 mmol/lager was dan het dialysaat natrium. In de databasestudie in **hoofdstuk 4**, werd opgemerkt dat diffusief ionisch massa transport van dialysaat naar patiënt optrad als de plasma geleidbaarheid lager was dan 14.25 mS/cm (of plasma natrium lager dan 139 mmol/l) bij een ingestelde dialysaat geleidbaarheid van 14 mS/cm (dialysaat natrium 140 mmol/l). De mogelijke verklaring van de discrepantie tussen deze studies zou kunnen

zijn dat door ultrafiltratie, eiwit coating van de kunstnier optreedt, waardoor het Donnan effect beïnvloed wordt en daardoor de diffusieve ionische massa balans. Daarnaast zouden pH veranderingen tijdens de dialysebehandeling het Donnan effect ook kunnen beïnvloeden^{4,5}.

In het onderzoek, beschreven in **hoofdstuk 4**, bleek dat diffusieve ionische massa balans voor gemiddeld $18.3 \pm 16.7\%$ deel uit maakte van de totale ionische massa balans. Maar, uit de grote range [0.4 - 75.3%] bleek dat binnen de individuele patiënten, diffusieve ionische massa balans soms een groot onderdeel is van de totale ionische massa balans.

Verschillende andere studies hebben ook het effect van dialysaat natrium op natriumbalans tijdens dialyse bestudeerd. In het onderzoek van Song, trad diffusieve natriuminflux op bij een dialysaat natrium vanaf 137.8 mmol/l⁶, terwijl Flanigan bij een groot aantal patiënten interdialytische plasma natrium stijging zag tijdens een dialysaat natrium instelling van 140 mmol/l⁷. Of het kleine verschil tussen deze studies toegeschreven kan worden aan verschillen in kunstniereigenschappen (b.v. door eiwit adsorptie) of ultrafiltratiesnelheid is niet verder uitgezocht.

Conclusie: er is een sterke relatie tussen pre-dialytisch plasma natrium, dialysaat natrium en ionische massa balans. Volgens de beschreven resultaten van **hoofdstuk 4**, wordt er geen belangrijke diffusieve natriuminflux van dialysaat naar patiënt verwacht wanneer de dialysaat natriumconcentratie lager of gelijk is aan de pre-dialytische plasma natriumconcentratie.

Een belangrijke extrapolatie van **hoofdstuk 3 en 4**, en van studies van anderen, is dat er bij gebruik van dialysaat natrium van 140 mmol/l, diffusief natriumtransport van dialysaat naar patiënt kan optreden bij patiënten met een laag pre-dialytisch plasma natrium. Dit is van belang, omdat het pre-dialytische plasma natrium bij een aanzienlijk deel van de patiënten lager ligt dan 140 mmol/l. Bij 33% van de patiënten uit **hoofdstuk 4**, werd diffusieve natriuminflux en verhoging van de plasma conductiviteit gezien, alhoewel bij bijna alle patiënten totaal ionisch massaverlies van patiënt naar dialysaat werd gezien door convectieve verwijdering. Volgens de literatuur wordt in het algemeen aangenomen, dat bij gebruik van dialysaat natriumconcentratie van ongeveer 137-138 mmol/l een redelijke balans wordt bereikt tussen, aan de ene kant het voorkomen van natriuminflux tijdens de dialyse en aan de andere kant effecten van een te lage natriumconcentratie op bloedvolume-preservatie^{8,9}. Bijvoorbeeld, leverde het verlagen van dialysaat natrium van 141 naar 138 mmol/l op een dialyse afdeling een kleine verbetering in bloeddruk op, terwijl de hypotensieve periodes tijdens de dialysebehandeling niet toenamen⁸. Tijdens een audit van 2187 patiënten, werd gebruik van dialysaat natriumconcentratie van 140 mmol/l of hoger geassocieerd met meer interdialytische gewichtstoename, hogere polsdruk, en zelfs met een hogere incidentie van intradialytische hypotensieve

episodes vergeleken met patiënten waarbij een dialysaat natrium van 136 of 137 mmol/l⁹ werd gebruikt.

Of vooral patiënten met een laag pre-dialytisch plasma natrium en patiënten met moeilijk te behandelen hypertensie zouden kunnen profiteren van het verder verlagen van het dialysaat natrium (b.v. tot 136 mmol/l) is een interessant onderwerp voor toekomstig onderzoek. In een recente studie van Lambie et al., werd bij sommige patiënten een verlaging van dialysaat geleidbaarheid tot 13.0 mS/cm bereikt, met bijkomende voordelen zoals bloeddrukverlaging en verlaging van interdialytische gewichtstoename. Patiënten, die regelmatig intradialytische hypotensieve periodes hadden, werden echter niet geïnccludeerd in het onderzoek².

Effecten van alternatieve hemodialysebehandelingen op natriumbalans en plasma geleidbaarheid

Alhoewel een dialysaat natrium van 137-138 mmol/l bij de meerderheid van de patiënten adequaat lijkt, worden hogere dialysaat natriumconcentraties en/of natriumprofielen regelmatig op dialyseafdelingen gebruikt om intradialytische hypotensie te voorkomen. De verbetering van refill van bloedvolume vanuit het interstitium tijdens ultrafiltratie, opgewekt door de natriumgradiënt, ligt aan dit gebruik ten grondslag. Echter, zijn de effecten hiervan op de natriumbalans niet onderzocht.

Gebaseerd op de resultaten van **hoofdstuk 3**, is ionische massabalans een acceptabel instrument om de verschillen in natriumbalans tussen de verscheidene behandelingen te vergelijken. Ionisch massa transport van patiënt naar dialysaat (als surrogaat voor natriumverlies) was significant lager bij dialysebehandelingen die uitgevoerd werden met een (hypertone) dialysaat natriumconcentratie van 144 mmol/l [80 mmol] vergeleken met een dialysaat natriumconcentratie van 140 mmol/l. In het onderzoek beschreven in **hoofdstuk 5**, waarbij verschillende technieken werden uitgevoerd (gedurende 11 opeenvolgende behandelingen) om intradialytische hypotensie te voorkomen, (inclusief natriumprofiel) werd een verschil in ionische massa balans alleen gezien tijdens de eerste behandeling met een natriumprofiel, terwijl bij de volgende behandeling de predialytische plasma conductiviteit duidelijk verhoogd was tijdens de beginsituatie. Waarschijnlijk is de afwezigheid van verschil in ionische massabalans na de eerste behandeling het gevolg van de sterke relatie tussen de ionische massabalans en de predialytische plasma conductiviteit. Tijdens de behandelingen met natriumprofiel, waarbij de pre-dialytische plasma geleidbaarheid steeg, bleef de ratio tussen de predialytische plasma geleidbaarheid en dialysaat geleidbaarheid hetzelfde, waardoor de ionische massabalans hetzelfde bleef. Deze resultaten komen overeen met die van Lambie et al, waarbij een geleidelijke verlaging van de dialysaat geleidbaarheid alleen tijdens de eerste behandeling met de nieuwe dialysaatinstelling resulteerde in een verandering van de ionische massa balans².

Stijging van de plasma geleidbaarheid door de dialysebehandeling is in strijd met het model van een stabiel individueel plasmanatrium^{4,7,11,12}. Dit model gaat ervan uit dat natriuminflux tijdens de dialysebehandeling tot gevolg heeft dat de patiënt meer dorst krijgt en meer gaat drinken, waardoor de plasma natriumconcentratie niet verandert. In overeenkomst met resultaten van Thein⁸, maar in tegenstelling tot resultaten van anderen^{2,6,12}, veroorzaakten veranderingen in dialysaat natriuminstellingen veranderingen in plasma geleidbaarheid, maar niet in meer vochtintake. Of in onze studie de patiënten wel meer dorst hadden, door stijging van de plasma geleidbaarheid, maar niet meer interdialytische gewichtstoename lieten zien (door b.v. een stabiele vochtcompliance), is niet onderzocht.

Literatuur toont aan, dat natrium profielen de oorzaak kunnen zijn van verhoogde interdialytische gewichtstoename, hypertensie en effecten op de plasma geleidbaarheid zoals die in **hoofdstuk 5** beschreven zijn, waardoor gebruik van hypertone natriumprofielen wordt afgeraden om intra-dialytische symptomen te voorkomen. Interessant genoeg, ook al was het aantal geïncludeerde patiënten laag, bleek in **hoofdstuk 5** bloedvolume-gecontroleerde feedback een effectieve techniek om intra-dialytische hypotensie te voorkomen, zonder nadelige effecten op de zoutbalans. Bloedvolume-gecontroleerde feedback is een technologie waarbij op basis van metingen van bloedvolume-refill continu met ultrafiltratiesnelheid wordt gevarieerd, om zo een te snelle bloedvolumedaling (met als gevolg evt. hypotensie) te voorkomen. De effectiviteit van deze biofeedback technologie komt overeen met andere studies, ook van onze dialyse afdeling^{13,14}.

Ook werd er geen verschil van zoutbalans gevonden tijdens het gebruik van plasma geleidbaarheid-gecontroleerde feedback vergeleken met standaard hemodialyse. Plasma geleidbaarheid-gecontroleerde feedback is een technologie, waarbij op basis van online gemeten plasma conductiviteit de dialysaat conductiviteit zodanig varieert, zodat een vooraf ingestelde einddialyse plasma conductiviteit wordt behaald. In deze studie werd, in overeenstemming met de beschikbare literatuur op dat moment, gekozen voor een doel plasma natriumconcentratie van 14.0 mS/cm (of plasma natrium van ± 138 mmol/l). Echter bij deze instelling, zou bij een aantal patiënten met een laag predialytisch plasma natrium, diffusieve natrium influx opgetreden kunnen hebben. Daarom, zou vooral voor deze patiëntengroep individualisatie van dialysaat natrium een goede optie kunnen zijn.

Individualisatie van dialysaat natrium

Er zijn weinig gegevens over individualisatie van dialysaat natrium beschikbaar in de literatuur. In het onderzoek, beschreven in **hoofdstuk 3**, resulteerde individualisatie van dialysaat natrium in een verhoging van natriumverwijdering tijdens dialyse bij patiënten met een laag pre-dialytisch plasma natrium, maar in een vermindering van natriumverwijdering bij patiënten met een hoger pre-dialytisch plasma natrium ten

opzichte van een dialysebehandeling met de standaardinstelling. Om die reden, in ieder geval vanuit theoretisch oogpunt, wordt verwacht dat vooral patiënten met een laag pre-dialytisch plasma natrium zouden kunnen profiteren van een geïndividualiseerd dialysaat natrium. In het onderzoek van de Paula¹⁸, werd dialysaat natrium geïndividualiseerd, door handmatig het dialysaat natrium aan te passen aan het pre-dialytisch plasmawater natrium met een correctiefactor voor het Donnan effect. Dit resulteerde in vermindering van de hypertensie en vermindering van de inter-dialytische gewichtstoename. Tegelijkertijd verminderde de incidentie van intra-dialytische hypotensie vergeleken met dialysebehandelingen met een vast dialysaat natrium van 138 mmol/l. In dit onderzoek behaalden vooral patiënten met moeilijk te behandelen hypertensie voordeel van het verlagen van het dialysaat natrium. Pre-dialytisch plasma natrium was voor de start van het onderzoek al vrij laag (134.0 ± 1.4 mmol/l), wat veroorzaakt werd doordat patiënten met hogere plasma natriums geëxcludeerd werden. Vergelijkbaar onderzoek werd gedaan door Sayarlioglu¹⁹, waarbij de predialytische bloeddruk en interdialytische gewichtstoename afnamen op het moment dat het dialysaat natrium geïndividualiseerd werd bij patiënten met pre-dialytische plasma natrium waarden die lager waren dan de standaard gebruikte dialysaat natriumconcentratie. In deze studies werden alleen stabiele patiënten geïnccludeerd, zonder frequente hypotensieve episodes.

Al met al, hoewel er meer onderzoek nodig is, lijkt het individualiseren van dialysaat natriumconcentratie een veelbelovend instrument, vooral bij patiënten met lage pre-dialytische plasma natriumwaarden, hoge interdialytische gewichtstoenames en ongecontroleerde hypertensie. Daarentegen, zou meer informatie over variaties in pre-dialytisch plasma natrium (of geleidbaarheid) zinvol zijn, omdat tegenstrijdige informatie uit de literatuur de zin van een vast individueel dialysaat natrium bestrijdt.

Variaties in pre-dialytische plasma geleidbaarheid

Om de individuele variaties in pre-dialytische plasma geleidbaarheid te onderzoeken, is er een retrospectieve analyse uitgevoerd, beschreven in **hoofdstuk 4**, van alle dialysebehandelingen op een dialyse afdeling gedurende 6 maanden, waarbij plasma geleidbaarheid werd gebruikt als surrogaat voor plasma natrium. In dit onderzoek, was de gemiddelde variatie-coëfficiënt van pre-dialytische plasma geleidbaarheid 1.3%. Opvallend was het gemiddelde intra-individuele verschil van ± 0.9 mS/cm [\sim plasma natrium 9 mmol/l] tussen de hoogste en de laagste plasma geleidbaarheid tijdens de follow up van zes maanden. Opmerkelijk is, dat inter- en intradialytische verschillen in pre-dialytische plasma geleidbaarheid correleerden met variaties in pre-dialytische bloeddruk, wat een bijkomstig bewijs zou kunnen zijn voor volumeonafhankelijke effecten van natrium op bloeddruk. Natuurlijk is hierin veel meer onderzoek nodig.

Ondanks het feit dat de intrapatiënt variaties vrij gering waren, trekken de resultaten van **hoofdstuk 4 en 5** het bestaan van een gefixeerde dialysaat natriumconcentratie

per patiënt in twijfel. Indien individualisering van de behandeling strategie wordt, zal plasma natrium of plasma geleidbaarheid regelmatig bepaald moeten worden. De online beschikbaarheid op de dialysemachine van plasma geleidbaarheid lijkt een zeer handig instrument om individualisatie van dialysaat natrium te bereiken, zonder dat daar bloedafnames voor nodig zijn. Meer onderzoek zou zich hierop moeten concentreren.

Deel 2

Beoordeling van dialyse adequaatheid door middel van ureum kinetiek: is er een voorkeur methode?

Kt/V_{ureum} is de meest gebruikte parameter ter beoordeling van de adequaatheid van de dialysebehandeling. De uitkomst van deze parameter is een getal, wat aangeeft hoe vaak de V (berekend ureumdistributievolume per individuele patiënt) geklaard is van ureum (en andere kleinmoleculair stoffen) tijdens de totale tijd van de dialysebehandeling. Binnen de meest invloedrijke richtlijnen over dit onderwerp, bijvoorbeeld de European Best Practice Guidelines (EBPG) and Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) is er echter enige discrepantie met betrekking tot de methodiek van de Kt/V bepalingen. Aan de ene kant, adviseert K-DOQI het gebruik van single-pool Kt/V (spKt/V) metingen, terwijl EBPG het gebruik van double-pool of equilibrated Kt/V (eKt/V) onderschrijft, omdat deze voor ureum rebound corrigeert^{20,21}. Uiteindelijk is eKt/V alleen een wiskundige correctie op de formule van spKt/V waarvoor geen extra bloedmonster nodig is. Beide richtlijnen adviseren het gebruik van de ureum reductie rate (URR) alleen als aanvulling bij het beoordelen van dialyse adequaatheid.

Het is niet bekend tot welke hoogte er discrepantie zou kunne bestaan tussen de verschillende formules in de beoordeling van de adequaatheid van de dialysebehandeling. In **hoofdstuk 7** is deze vraag onderzocht bij 830 patiënten van de NECOSAD database. eKt/V boven 1.2, spKt/V boven 1.4 en URR boven 70% werden gebruikt als adequaatheids doelen, en respectievelijk 1.0, 1.2 en 65% als adequaatheids minimum.

Alleen 5% van de patiënten met een spKt/V boven 1.4 had een eKt/V onder 1.2. Bij deze “gemisclassificeerde” patiënten was de gemiddelde eKt/V 1.19, dus erg dicht bij het adequaatheids doel. Het percentage “gemisclassificeerde” patiënten was hoger als URR was gebruikt als formule voor adequaatheid. Min of meer dezelfde percentages “gemisclassificeerde” patiënten werden gevonden als de minimum adequaatheid werd vergeleken. Bij mortaliteitsanalyse werden eKt/V, spKt/V en URR die onder het minimum adequaatheidsniveau werden beoordeeld geassocieerd met

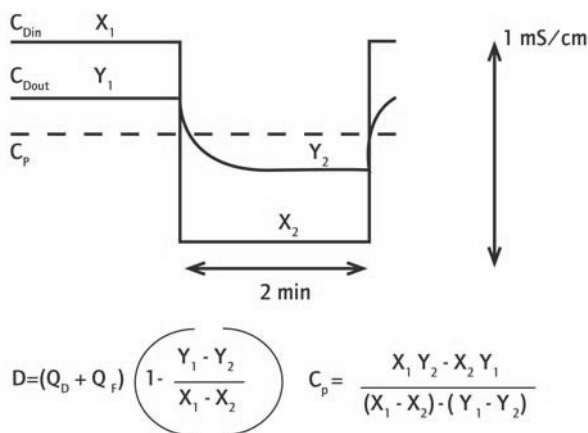
een hoger risico op overlijden, wat het klinisch nut van deze formules bij dialysebehandelingen aantoont.

Vanuit de resultaten van **hoofdstuk 7** kan geconcludeerd worden, dat gebruik van eKt/V of $spKt/V$ niet zoveel uitmaakt voor het beoordelen van de dialyse adequaatheid, onder voorwaarde dat er goede afkappunten worden aangehouden. Het risico van “misclassificatie” wordt wat groter bij gebruik van URR, maar of dit ook invloed heeft op andere patiëntuitkomsten kan niet uit dit onderzoek herleid worden.

Beoordeling van dialyse adequaatheid door middel van ionische dialysance

Voor Kt/V bepalingen zijn bloedafnames nodig. Zoals in de introductie van dit proefschrift beschreven is, is Kt/V bepaling door middel van ionische dialysance een non-invasieve methode die het mogelijk maakt om tijdens elke dialysebehandeling dialysaat adequaatheid te beoordelen zonder bloed af te nemen. Dit kan erg belangrijk zijn gezien de variatie in bereikte Kt/V tussen verschillende behandelingen bij dezelfde patiënt, welke niet opgemerkt wordt wanneer de Kt/V alleen maandelijks bepaald wordt met behulp van bloedafnames. Deze variaties in Kt/V werd gerapporteerd in **hoofdstuk 8**, als bevestiging van eerder onderzoek²². Ook al zijn dialysance (diffusief transport van een oplossing door een semipermeabel membraan) en klaring (verwijdering van een oplossing uit een substantie) een heel ander concept, toch kan ionische dialysance gebruikt worden om ureumklaring tijdens hemodialyse te beoordelen²³.

Kort samengevat, kan ionische dialysance gebruikt worden als surrogaat voor ureumklaring, omdat deze én dezelfde eigenschappen van transport door een kunstnier hebben én dezelfde osmotische distributievolumes in het bloed. Zoals te zien op de figuur op pagina 152, wordt ionische dialysance (door Diascan®) gemeten door veranderingen bij de dialysaattuitgang te beoordelen aan de hand van veranderingen in de dialysaatingang tijdens de dialysebehandeling. De veranderingen van deze dialysaattuitgang worden meegenomen om de ionische dialysance te berekenen, ervan uitgaand dat de plasma geleidbaarheid tijdens die meting niet verandert²⁴. Een zeer sterke relatie tussen ionische dialysance en ureumklaring werd gesignaleerd. Echter lijkt ionische dialysance de ureumklaring iets te onderschatten, hetgeen ook de relatie tussen Kt/V met behulp van ureumkinetiek en met behulp van ionische dialysance zou kunnen beïnvloeden^{24,25}.



Figuur 9.1 Schema van de ingang- en uitgangdialysaat geleidbaarheid tijdens een meting van de ionische dialysance (D), waarbij X_1 en X_2 twee waarden zijn van ingang dialysaatgeleidbaarheid, Y_1 en Y_2 de twee gemeten waarden van de uitgang dialysaatgeleidbaarheid en C_p de geschatte plasma geleidbaarheid van de patiënt. Q_D is dialysaatflow, Q_f ultrafiltratiesnelheid

Overeenkomst tussen ionische dialysance en ureumkinetiek bij het beoordelen van Kt/V

Ook al is Kt/V met behulp van ionische dialysance een single pool methode, toch valt deze berekening lager uit dan wanneer die berekend is volgens sp Kt/V met ureumkinetiek, blijkt uit de resultaten beschreven in **hoofdstuk 8** en in andere studies uit de literatuur²⁴.

Naast de (geringe) onderschatting van de ureumklaring door ionische dialysance komt dit onder andere ook door de methode waarmee het ureum distributie volume (V) berekend wordt, zoals in de volgende paragraaf uitgebreider wordt besproken. Deze dient in de formule Kt/V bij gebruik van ionische dialysance (K) ingevoerd te worden, waardoor de V een aanmerkelijke invloed krijgt op de daadwerkelijke uitkomst.

De Watson formule wordt, als bekendste antropometrische formule, meestal gebruikt om deze V te berekenen, maar deze formule heeft de neiging om het ureum distributie volume bij dialysepatiënten te overschatten, waardoor de uiteindelijke Kt/V te laag uitvalt. Echter, zelfs wanneer V wordt berekend met een exactere formule volgens het ureumkinetiek model, laat Kt/V gemeten door Diascan® (een single pool methode), meer overeenkomst zien met e Kt/V dan met sp Kt/V (**hoofdstuk 8**). Deze goede correlatie tussen e Kt/V en Kt/V met behulp van ionische dialysance komt overeen met de resultaten van McIntyre et al.²⁶.

Een andere factor die de oorzaak zou kunnen zijn, van het lager uitvallen van de Kt/V door middel van ionische dialysance vergeleken met de Kt/V door middel van ureumkinetiek, is het cardiopulmonale recirculatie effect. Cardiopulmonale recirculatie bestaat uit het effect dat een gedeelte van het gezuiverde bloed dat via de arterioveneuze shunt terug gaat naar het lichaam, direct via het hart weer de arteriële aansluiting van de arterioveneuze shunt bereikt, zonder eerst weer via lichaamsweefsels afvalstoffen op te nemen. Dit fenomeen is per definitie altijd aanwezig tijdens hemodialyse, waarbij gebruik wordt gemaakt van een arterioveneuze shunt en nooit aanwezig tijdens hemodialyses via een centraal veneuze catheter.

Een andere reden, die de onderschatting van Kt/V door middel van ionische dialysance zou kunnen verklaren, zou het effect van de geleidbaarheids-pulsen op de plasma geleidbaarheid kunnen zijn. Bij de berekening van de ionische dialysance, wordt ervan uitgegaan dat de plasma geleidbaarheid constant blijft, ondanks de geleidbaarheids-pulsen tijdens die meting. Het constant blijven van de plasma geleidbaarheid tijdens de ionische dialysance meting is in twijfel getrokken door Gotch, die beweerde dat de geleidbaarheids-pulsen voor extra natriumbelasting zorgden en vervolgens voor verhoging van de plasma geleidbaarheid²⁸. In **hoofdstuk 6**, is het effect van deze geleidbaarheids-pulsen op de ionische massabalans onderzocht. Geen verschil werd gezien tussen behandelingen met of zonder Diascan® metingen in ionische massa balans. Op zich is dit geen definitief argument voor het niet optreden van tijdelijke natriumbelasting door geleidbaarheids-pulsen, maar het lijkt vooralsnog, dat vooral de bevinding van Marcadel over aan- of afwezig zijn van de pulmonale recirculatie (die hierboven beschreven is) van groter belang lijkt voor het verschil tussen ureumklaring en ionische dialysance²⁷.

In Nederland zijn verschillende merken dialyse machines beschikbaar met allen vergelijkbare technische opties om Kt/V ²⁹ te meten. Interessant is wel, dat bijvoorbeeld de OCM®-monitor (online clearance monitor) van Fresenius en de Diascan® van Gambro een andere manier toepassen om de geleidbaarheids-pulsen te doseren. Diascan® verhoogt de geleidbaarheid gedurende korte tijd tijdens de puls met 1mS/cm, terwijl OCM® gebruikt maakt van een drie fase geleidbaarheids-puls met een langere stabilisatietijd²⁴. Of deze methodologische verschillen resulteren in verschillen tussen de beide methodes dient verder onderzocht te worden.

Ureum distributie volume

Verschillen tussen ionische dialysance en de standaard ureumkinetiek voor het bepalen van de dialyse-effectiviteit, zijn ook afhankelijk van de methode die gebruikt wordt om het ureum distributie volume (V) te bepalen. Hiervoor is het effect van de cardio pulmonale recirculatie op de berekening van de ionische dialysance al besproken. Daarnaast is het effect van de meest gebruikte *antropometrische formules*

(b.v. Watson) om V te berekenen een andere reden voor het verschil, omdat deze formules het ureum distributie volume overschatten.

Deze overschatting kan verklaard worden, omdat antropometrische formules uitgaan van een standaard lichaamsverdeling, terwijl bij dialysepatiënten vaker het spierweefsel afneemt en het vetweefsel relatief toeneemt³⁰. Anderzijds zal de redistributie van het ureum naar centrale lichaamscompartimenten (door verminderde perfusiedruk in de perifere compartimenten), als gevolg van de dialysebehandeling, bijdragen aan een overschatting van het ureum distributie volume bij gebruik van de ureumkinetische methode.

In **hoofdstuk 8** werd aangetoond, dat indien gebruik gemaakt wordt van de *kinetische formule* om het ureum distributie volume te berekenen, de relatie tussen ionische dialysance en ureumkinetiek (door middel van bloedafnames) sterker werd. Dit komt overeen met de resultaten van di Filippo³¹. Helaas is deze vorm van berekenen ingewikkeld voor de dagelijkse praktijk en zijn er ook weer bloedafnames nodig om deze te kunnen berekenen. Indien gebruik gemaakt werd van de *ionische dialysance formule* om het ureum distributie volume te bepalen was er tevens een goede correlatie, maar deze formule bleek niet betrouwbaar bij patiënten met restnierfunctie. Beide formules blijken niet betrouwbaar indien recirculatie van de shunt aanwezig is.

Daarom, blijft de vraag, of er andere methodes mogelijk zijn om het ureum distributie volume te berekenen, die makkelijk uitvoerbaar zijn in de dagelijkse praktijk. Bioïmpedantie meting, waarbij het totale lichaamswater wordt geschat, door elektrische geleiding van een wisselstroom door het lichaam, is makkelijk uitvoerbaar en non-invasief. Uit recent onderzoek van Lindley et al. bleek (vergelijkbaar met de resultaten uit **hoofdstuk 8**) een onderschatting van de dialyse-effectiviteit indien *antropometrische formules* (b.v. Watson) werden gebruikt, terwijl het gebruik van bioïmpedantie resulteerde in vergelijkbare Kt/V uitkomsten als met behulp van de *kinetiek formule* om het ureum distributie volume te berekenen³². Uit een vooronderzoek van onze dialyse afdeling bleek ook, dat het ureum distributie volume, indien het gemeten werd door de bioïmpedantie methode BCM® (Fresenius), significant lager was dan wanneer deze gemeten werd door de Watson formule (32.4 liters \pm 7.2 versus 34.9 liters \pm 6.1). Het effect van het gebruik van deze nieuwe methode bij de vergelijking van Kt/V tussen ureumkinetiek en ionische dialysance is een belangrijk onderwerp voor vervolgonderzoek.

Geconcludeerd kan worden, dat ionische dialysance de bepaling van Kt/V een stuk makkelijker maakt, en lijkt ook steeds meer gebruikt te worden in Europese dialysecentra³³. Toch zijn er nog steeds discrepanties tussen ionische dialysance en ureumkinetiek, veroorzaakt door onder andere de methode van bepaling van ionische dialysance, de methode van laboratoriumbepaling en de methode om het ureum distributie volume te bepalen. In het algemeen kan wel gesteld worden, dat een

onderschatting van de spKt/V door Diascan® minder schadelijke gevolgen zal hebben dan indien dit een overschatting zou zijn.

Met in acht neming van bovenstaande bezwaren, zou ionische dialysance een goed middel kunnen zijn om de dialyse effectiviteit te bewaken. Als tijdens elke dialysebehandeling de ionische dialysance wordt gecontroleerd kan, door deze trend te bewaken, geanticipeerd worden op elke verandering in dialyse adequaatheid, b.v. door shuntrecirculatie, regelmatige onderbrekingen van de behandeling, verkeerd aansluiten van dialyselijnen of dialysaatkoppelingen en het niet behalen van de voorgeschreven bloedflow. Dit zou normaal pas opgemerkt worden op het moment dat de dialyse adequaatheid door middel van ureumkinetiek (bloedafnames) gemeten wordt (1 keer per maand), of helemaal niet.

References

1. Locatelli F, Di Filippo S, Manzoni C, Corti M, Andrucci S, Pontoriero G. Monitoring sodium removal and delivered dialysis by conductivity. *Int J Artif Organs*. 1995;18:716-21
2. Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. Online conductivity monitoring: validation and usefulness in a clinical trial of reduced dialysate conductivity. *ASAIO J* 2005;51:70-6
3. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, Andrucci S, Del Vecchio L, Scaravilli P, Virga G, Locatelli F. Sodium removal and sodium concentration during peritoneal dialysis: effects of three methods of sodium measurement. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1849-55
4. Flanigan MJ. Sodium flux and dialysate sodium in hemodialysis. *Semin Dialysis* 1998; 11:298-304
5. Vaussenat F, Bosc JY, LeBlanc M, Canaud B. Data acquisition system for dialysis machines. A model for membrane hydraulic permeability. *ASAIO J*. 1997 Nov-Dec;43(6):910-5
6. Song JH, Lee SW, Suh CK, Kim MJ. Time-averaged concentration of dialysate sodium relates with sodium load and interdialytic weight gain during sodium-profiling hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:291-301.
7. Flanigan MJ. Role of sodium in hemodialysis. *Kidney Int* 2000; 76(Suppl):S72-S78
8. Thein H, Haloob I, Marshall MR. Associations of a facility level decrease in dialysate sodium concentration with blood pressure and interdialytic weight gain. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2630-2639
9. Davenport A, Cox C, Thuraingham R; PanThames Renal Audit Group. The importance of dialysate sodium concentration in determining interdialytic weight gains in chronic hemodialysis patients: the Pan Thames Renal Audit. *Int J Artif Organs*. 2008;31:411-7
10. Song JH, Park GH, Lee SY, Lee SW, Lee SW, Kim MJ. Effect of sodium balance and the combination of ultrafiltration profile during sodium profiling hemodialysis on the maintenance of the quality of dialysis and sodium and fluid balances. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:237-246
11. Santos SF, Peixoto AJ. Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:522-30
12. Keen ML, Gotch FA. The association of the sodium "setpoint" to interdialytic weight gain and blood pressure in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs*. 2007;30:971-9.
13. Wolkotte C, Hassell DR, Moret K, Gerlag PG, van den Wall Bake AW, van der Sande FM, Kooman JP. Blood volume control by biofeedback and dialysis-induced symptomatology. A short-term clinical study. *Nephron*. 2002;92:605-9.
14. Santoro A, Mancini E, Paolini F, Cavicchioli G, Bosetto A, Zucchelli P. Blood volume regulation during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998;32:739-748.
15. Hernández-Jaras J, García-Pérez H, Torregrosa E, Calvo C, Cerrillo V. Usefulness of the Biofeedback Diacontrol module in the automatic programming of plasmatic conductivity and ionic mass transfer. *Nefrologia*. 2003;23:62-70
16. Petitclerc T, Hamani, Jacobs C. Optimization of sodium balance during hemodialysis by routine implementation of kinetic modeling. *Blood Purif* 1992; 309-
17. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, eds. Replacement of renal function by dialysis. Winchester JF. 4th edition, 1996
18. de Paula FM, Peixoto AJ, Pinto LV, Dorigo D, Patricio PJ, Santos SF. Clinical consequences of an individualized dialysate sodium prescription in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:1232-1238
19. Sayarlioglu H, Erkoc R, Tuncer M, Soyoral Y, Esen R, Gumrukcuoglu HA, Dogan E, Sayarlioglu M: Effects of low sodium dialysate in chronic hemodialysis patients: an echocardiographic study. *Ren Fail* 29: 143-146, 2007
20. Tattersall J, Martin-Malo A, Pedrini L, Basci A, Canaud B, Fouque D, Haage P, Konner K, Kooman J, Pizzarelli F, Tordoir J, Vennegoor M, Wanner C, ter Wee P, Vanholder R. EBPG guideline on dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22 Suppl 2:ii5-21
21. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:S7-S64.
22. Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. Analysis of factors associated with variability in haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:406-12

23. Petittclerc T. Do dialysate conductivity measurements provide conductivity clearance or ionic dialysance? *Kidney Int* 2006;70:1682-1686.
24. Mercadal L, Ridel C, Petittclerc T. Ionic dialysance: principle and review of its clinical relevance for quantification of hemodialysis efficiency. *Hemodial Int* (2005) 9:111-9
25. Di Filippo S, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero G, Dell'Oro C, La Milia V, Bacchini G, Crepaldi M, Bigi MC, Locatelli F. How to determine ionic dialysance for the online assessment of delivered dialysis dose. *Kidney Int.* 2001;59:774-82.
26. McIntyre CW, Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ. Assessment of haemodialysis adequacy by ionic dialysance: intra-patient variability of delivered treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:559-63
27. Mercadal L, Du Montcel ST, Jaudon MC, Hamani A, Izzedine H, Deray G, Béné B, Petittclerc T. Ionic dialysance vs. urea clearance in the absence of cardiopulmonary recirculation. *Nephrol Dialysis Transplant* 2002; 17:106-11
28. Gotch FA, Panlilio FM, Buyaki RA, Wang EX, Folden TI, Levin NW. Mechanisms determining the ratio of conductivity clearance to urea clearance. *Kidney Int Suppl.* 2004:S3-S24
29. Maduell F, Vera M, Arias M, Serra N, Blasco M, Bergadà E, Fontseré N, Cases A, Campistol JM. Influence of the ionic dialysance monitor on Kt measurement in hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:85-92
30. Woodrow G, Oldroyd B, Turney JH, Tompkins L, Brownjohn AM, Smith MA. Whole body and regional body composition in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1613-8
31. Di Filippo S, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero G, Dell'Oro C, La Milia V, Tentori F, Crepaldi M, Bigi MC, Locatelli F. Ionic dialysance allows an adequate estimate of urea distribution volume in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66:786-91
32. Lindley EJ, Chamney PW, Wuepper A, Ingles H, Tattersall JE, Will EJ. A comparison of methods for determining urea distribution volume for routine use in on-line monitoring of haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:211-6
33. Couchoud C, Jager KJ, Tomson C, Cabanne JF, Collart F, Finne P, de Francisco A, Frimat L, Garneata L, Leivestad T, Lemaitre V, Limido A, Ots M, Resic H, Stojceva-Taneva O, Kooman J; QUEST working group on dialysis adequacy. Assessment of urea removal in haemodialysis and the impact of the European Best Practice Guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1267-74

